Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. R. Degkwitz)
und der Bioklimatischen Forschungsanstalt Wyk a. Föhr.

Das Verhalten von Amylase im Urin während einer vierwöchentlichen Nordseekur (Wyk a. Föhr)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der

Hansischen Universität in Hamburg

vorgelegt von

Hans Joachim Krone

aus Rathenow.

HAMBURG 1937

H. Schimkus, Hamburg 36, Gänsemarkt 35

Referent: Prof. Dr. D e g k w i t z

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
Hamburg.

Das Verhalten von Amylase im Urin während einer vierwöchentlichen Nordseekur. (Wyk auf Föhr).

Die Aufgabe der Bauchspeicheldrüse als wichtiges Organ des Körpers lässt sich nach ihrer Tätigkeit in 2 Unterstufen einteilen. Je nachdem, ob das von ihr gebildete Sekret direkt in das Blut übertritt oder durch einen Ausführungsgang, dem ductus pankreaticus (Wir - sungi), in das Duodenum ergossen wird, unterscheidet man auch eine innere und äussere Sekretion des Pankreas.

Bei der äusseren Sekretion werden die Fermente Steapsin, Trypsin, Maltase und Amylase gebildet, die in ihrer Reihenfolge die Aufgabe haben, Fette, Eiweiß und Kohlenhydrate zu den chemisch einfacheren Stoffen abzubauen. So spaltet durch Hydrolyse die Pankreas-Amylase oder Diastase Stärke und Glykogen bis auf Mono - saccharide und Maltose. Wahrscheinlich ist sie ein Gemisch aus mehreren Fermenten, dessen Wirkungsoptimum bei einem P_H = 6,8 liegt (Henning).

Diese Fermente werden nicht in ihrer aktiven Form gebildet, sondern in ihren inaktiven Vorstufen, den sogenannten Profermenten. Das Proferment der Amylase wird vorwiegend durch Chloride aktiviert.

Nach Boldyreff findet die Tätigkeit des Pankreas periodisch ohne Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme alle 1½ bis 2½ Stunden statt, während Balkin der Ansicht ist, dass das Sekret von der Bauchspeicheldrüse ständig gebildet wird und nur in diesen Zeitabschnitten periodisch abgegeben wird.

Eine vermehrte Sekretion setzt unmittelbar nach Speiseaufnahme und auf den Reiz von Nahrungsstoffen im Darm ein.

Im allgemeinen versucht man heute den Anstoss der Sekretabsonderung von 3 Seiten zu erklären:

1.) auf dem nervös-reflektorischen
2.) auf dem psychischen und
3.) auf dem humoralen-Blutwege.

ad 1.) Es steht fest, dass nach Säuren, spez.der Salzsäure, also wenn der saure Chymus aus dem Magen in das Duodenum eintritt, unmittelbar eine starke Sekretabsonderung erfolgt. Vagus und Sympathikus werden als die Sekretionsnerven angesehen, jedoch nimmt man an , dass ihre Fasern nicht direkt auf die einzelnen Pankreasdrüsenzellen wirken, sondern lediglich durch Vermittlung eines autonomen Nervensystems derselben. So fand Tonkisch, dass nach Vagusausschaltung die Tätigkeit aufhörte, und Pawlow zeigte experimentell durch Sympathikusreizung eine spärliche und durch Vagusreizung eine reichliche Sekretion der Pankreasdrüsen.Jedoch haben die Untersuchungen der verschiedenen Forscher auf diesem Gebiet oft zu widersprechenden Ergebnissen geführt.

ad 2.) Bei Versuchen am Hunde fand man ferner,daß schon unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme eine vermehrte Sekretabsonderung stattfand, also lange bevor der angesäuerte Speisebrei den Magen verlassen konnte. Es muss also auch eine psychische Auslösung der Sekretion, lediglich auf dem Gebiete der Vorstellung, möglich sein, und vielleicht darf man sogar wie den bekannten Magenappetitsaft auch einen Pankreasappetitsaft annehmen.

ad 3.) Beobachtungen von Pawlow, sowie von Bayliss und Starling zeigten, dass die Schleimhaut des Duodenums und zum geringen Teil auch des Jejunums ein "Hormon", das Prosekretin, enthält, das durch Salzsäure und auch andere anorganische wie organische Säuren in Sekretin umgewandelt wird. Dieses Sekretin gelant auf dem humoralen Wege über die Blutbahn an die Pankreasdrüsenzellen und gibt hier den Anstoss zur Sekretion. Es wirkt ausschliesslich auf das Pankreas.

Galle, Fette und Seifen sollen ferner die Sekretion der Bauchspeicheldrüse anregen.

Das Sekret selbst ist eine wasserhelle, salzig schmeckende Flüssigkeit von alkalischer Reaktion.

Die Gesamtsekretmenge des Tages wird beim Säugling und Kleinkind mit 250 bis 350 ccm und beim Erwachsenen mit einem Liter angegeben. (Wohlgemuth).

Die Untersuchungen über den Amylasegehalt des Urins wurden in Wyk auf Föhr vorgenommen und zwar nicht

an Kindern mit irgendwelchen spezifischen Organerkrankungen, sondern lediglich erholungsbedürftigen Kindern, die von der N.S.V. an die Nordsee verschickt wurden. Es ist ferner zu bemerken, dass die Kinder nicht aus dem Binnenlande stammten, sondern aus dem kleinen schleswig-holsteinischen Städtchen Heide, also gar nicht soweit von der Küste entfernt lebten. Trotzdem kann man hier von einem Klimawechsel reden. Die Franzosen unterscheiden streng zwischen einem climat marin und climat maritime. Die Versuche selbst wurden an Nüchternurinen ausgeführt, aber nicht nach der etwas ungenauen Methode, wie sie Wohlgemuth angibt, die sehr leicht zu schwankenden Diastasewerten führt, sondern nach einer modifizierten, nach Baumann, die mit gepufferten Urinen arbeitet.

Prinzip: Die Amylase wird aus dem Blut durch die Nieren ausgeschieden. Sie baut Stärke ab. Nicht abgebaute Stärke kann man mit Jod durch Blaufärbung im Urin nachweisen.

Versuchsanordnung: 12 Reagenzgläser werden beschickt, und zwar das erste mit 2 ccm Urin und die restlichen elf mit je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Nun pipettiert man aus dem ersten 1 ccm Urin fort und tut es in das zweite, mischt gut und nimmt aus diesem wieder 1 ccm fort und tut es in das dritte usw., bis man endlich aus dem zwölften 1 ccm entfernt. Auf diese Weise erhält man eine gleichmässig absteigende Verdünnungsreihe im Verhältnis 1 : 1/4 : 1/8 etc. Nun fügt man jedem Röhrchen, mit Ausnahme des ersten, das auch für die weitere Berechnung ausscheidet, 1 ccm einer 1 %igen Stärkelösung hinzu, die angesetzt wird mit 3 ccm primären Kaliumphosphat und 7 ccm sekundärem Natriumphsphat, und so einen P_H von 7,1 hat. Jetzt werden sämtliche Röhrchen 30 Minuten lang in einem Brutschrank bei konstanter Temperatur von 38 Grad gehalten und anschliesslich plötzlich abgekühlt, um den Fermentprozess zu unterbinden.

Nun gibt man in jedes Röhrchen 2 Tropfen einer n/50 Jodlösung und sieht, bei welchem Röhrchen (Grenzröhrchen) zuerst die Blaufärbung auftritt, die anzeigt, dass hier die Verdünnung so stark war, dass die Amylase die Stärke nicht mehr abbauen konnte. Die nächsten

Röhrchen vor diesem Umschlagröhrchen haben eine violette bis braunrote Färbung, was auf die Anwesenheit von Erythrodextrin hinweist, während Achroodextrin mit Jod keine Farbreaktion mehr zeigt.

Bei der Berechnung wird nun die Menge Stärke bestimmt, die durch 1 ccm Urin abgebaut wird, und zwar geht man nicht von dem Grenzröhrchen aus, sondern von dem ihm in der Nummerierung vorangehenden und erhält dann die Fermentmenge durch Multiplikation der Verdünnungszahl mit 2.

Man hat so die diastatische Kraft D, der man als Index noch die Temperatur und die Zeit des Fermentprozesses hinzufügt. Also bei den oben angegebenen Werten $D\frac{38^{o}}{30'}$. Die normalen Werte im Urin gehen bis $D\frac{38^{o}=64}{30'}$.

Bei den Untersuchungen über die Amylasewerte im nüchternen Urin wurden die Versuche an 14 Kindern zu Beginn, Mitte und Ende der 4wöchentlichen Kur vorgenommen, und zwar bekamen die Versuchspersonen an den beiden Tagen vor den Versuchen stets dieselbe Kost und wurde ihre Flüssigkeitszufuhr überwacht. Ferner wurde die Gesamtmorgenurinmenge gemessen und festgestellt, dass sie bei den meisten konstant war und nur bei einigen um wenige ccm schwankte.

Alle Versuche wurden zu Kontrollzwecken als Doppelversuche ausgeführt.

Die Versuche zeigten nun folgende Ergebnisse:

Verdünnung =	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
Röhrchen Nr.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuchspers. Nr. 1					+	++	+++			
" " 2					+		++	+++		
" " 3					+	++	+++			
" " 4					+	++	+++			
" " 5					+	+++				
" " 6					+		+++			
" " 7					+		++	+++		
" " 8					+		++	+++		
" " 9					+		+++			
" " 10							+++			

Farbe: farbl. braunrot blaurot - blau

Erklärung: + = Farbumschlag b. Vers. am 4.VI.35.
++ = " " " " 14.VI.35.
+++ = " " " " 27.VI.35.

Verdünnung = 1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
Röhrchen Nr. I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Versuchspers.Nr.11					++	+++			
" " 12					++	+++			
" " 13					+	+++	++		
" " 14					+	+++	++		

Farbe: farbl. braunrot → blaurot - blau

Erklärung: + = Farbumschlag b.Vers.am 5.VI.35.
++ = " " " " 15.VI.35.
+++ = " " " " 28.VI.35.

Oder berechnet man nach der diastatischen Kraft, so war diese bei Versuchsperson:

		am 4.6.	am 14.6.	am 27.6.
1	$D_{30'}^{38^0}$ =	16,	32,	64,
2	" =	16,	64,	128,
3	" =	16,	32,	64,
4	" =	16,	32,	64,
5	" =	16,	32,	32,
6	" =	16,	64,	64,
7	" =	16,	64,	128,
8	" =	16,	64,	128,
9	" =	16,	64,	64,
10	" =	16,	64,	64,
		am 5.6.	am 15.6.	am 28.6.
11	$D_{30'}^{38^0}$ =	32,	32,	64,
12	" =	32,	32,	64,
13	" =	32,	128,	64,
14	" =	32,	128,	64.

Aus den Tabellen geht folgendes hervor:

Bei allen Versuchspersonen ist ein Anstieg der diastatischen Kraft bzw. der Diastasewerte im Urin während der Kur festzustellen.

Dieser Anstieg ist

a) regelmässig auf das Doppelte bei Vps. 1, 3, 4,

b) steigend, aber zwischen dem ersten und zweiten Versuch auf das Dreifache bei Vps. 2, 7, 8,

c) beim zweiten Versuch auf das Zwei- bzw. Dreifache, dann aber auf dieser Höhe bleibend bei Vps. 5, 6, 9, 10.

Aus versuchstechnischen Gründen war es nicht möglich, mehr als 10 Untersuchungen an einem Tage vorzunehmen, und so ist es wohl auch zu erklären, dass bei den restlichen 4 Versuchspersonen bereits unter der Einwirkung des Seeklimas schon beim ersten Versuch die diastatische Kraft $D\frac{38^0}{30'} = 32$ war.

Bei Vps. 13 und 14 findet man zwischen dem ersten und zweiten Versuch einen Anstieg auf das Dreifache und dann sogar ein Absinken.

Wie lässt sich nun dieser Anstieg der Amylasewerte erklären?

1.) Versuche von E. F. Müller und R. Hölscher am nüchtern, ruhenden Menschen und am Hund mit Magen-und Duodenalfistel zeigten, dass durch Kälteeinwirkung auf die Haut, die sich bekanntlich als Hautreiz mit dem Bilde der Hyperämie zeigt, die Sekretion von Magen-und Duodenalsaft und Galle zunahm, jedoch mit individuellen Unterschieden, je nachdem bei den verschiedenen Versuchspersonen schnell die Hautreaktion auf den Reiz eintrat, stieg in gleichem Masse die Sekretabsonderung. Diese Sekretvermehrung war nicht nur eine rein quantitative, sondern es wurden in gleicher Weise Verdauungsfermente vermehrt sezerniert. So nahm im Magensaft der Säuregehalt zu, und die Wirkung von Säuren auf die Pankreassekretion wurde bereits eingangs geschildert.

Beobachtungen von Maria Braun auf Föhr, Lindemann auf Helgoland, van der Reis in Danzig zeigten übereinstimmend nach einem Probefrühstück eine Vermehrung der freien HCl und der Gesamtacidität.

Allerdings zeigte Maria Braun an ihren Versuchen nach einem Anstieg auch wieder ein allmähliches Absinken der Säurewerte bis zur Norm. Vielleicht kann man sich auf diese Weise auch das Absinken der Diastase - werte von Vps. 13 und 14 erklären, und man hätte eventuell, wäre es möglich gewesen, die Kinder noch weitere Zeit zu untersuchen, auch ein Absinken der anderen Werte erhalten. Jedenfalls deckt sich diese Vermutung mit den Untersuchungsergebnissen von Claes, der zur gleichen Zeit in Wyk die Amylasewerte des Speichels untersuchte und bei mehreren Versuchen nach einem anfänglichen Anstieg ein Wiederabsinken der diastatischen Kraft fand.

Campbell, Ash und L. Hill konnten ferner, trotz Ausschaltung jeglicher Muskelbewegung, eine Erhöhung des Stoffumsatzes lediglich durch die "cooling power" der Luft feststellen. Aehnliches zeigten Versuchsergebnisse von von Bergmann und Kastex, die eine Erhöhung des Umsatzes von Kohlehydraten und Fett fanden, aber nicht von Eiweiss.

2.) Die ständige Luftbewegung, wie sie gerade Föhr eigentlich immer hat, bewirkt einmal, wie unter 1.) gezeigt, durch ihren Wärmeentzug eine Stoffwechselsteigerung und zweitens, was wohl noch wichtiger ist (Häberlin), wirkt sie als Hautreiz und wirkt so sekretionssteigernd. Es ist bekannt, dass eine Temperaturabnahme von 18 Grad bei Windstille denselben Wärmeverlust hat, wie die Temperaturverminderung von 1 Grad bei bewegter Luft. Aus 1.) und 2.) ist wohl anzunehmen, dass zwischen Haut und Intestinalorganen, wenigstens dem Magen, eine nervöse Koppelung bestehen muß. M. Milhaud zeigt auch in seinem "Cures climatiques dans les maladies du tube digestive", dass bei Abkühlung eine vermehrte Darmperistaltik zu bemerken ist.

3.) Nach Ellinger wird durch Wirkung der Sonnenstrahlen auf die Haut Histamin gebildet, das wiederum eine Steigerung der Magensaftsekretion hervorruft.

4.) Eine bekannte Tatsache ist ferner die Appetitzunahme und mit ihr eine Appetitsekretion des Pankreas an der See. Man sucht diese Appetitzunahme aus verschiedenen Gründen zu erklären. Einmal denkt man wiederum an die Bildung von Histamin und zweitens aber, und was einleuchtender ist, dass die Abkühlung der Haut eine Kontraktion der Hautgefässe zur Folge hat. Das Blut entweicht zum grossen Teil in die Intestinalorgane - splanchnicoperipheres Gleichgewicht - und ruft hier eine vermehrte Tätigkeit hervor.

Als deutlicher Ausdruck dieser Appetitzunahme zeigte sich bei allen Versuchspersonen eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 3 bis 4 Pfund, wie aus der Tabelle S.8 u.9 zu ersehen ist.

	Aspekt am		Turgor am	
	2.6.	29.6.	2.6.	29.6.
1. Paulsen	hager, blaß	braun frisch	mittel-fest	fest
2. Erich	zart, blaß	"	"	"
3. Sobijews	fr. Farbe	"	"	"
4. Landig	hager, blaß	"	"	"
5. Bauert	fr. Farbe	"	fest	"
6. Juhl	gut. Allg. Zustand	"	recht fest	"
7. Lohrmann	hager, blaß	"	schlecht	recht fest
8. W.Hinrichs	zart, blaß	"	"	"
9. Arps	hager, blaß	"	mittel-fest	"
10. Salz	hager	"	"	"
11. Stange	hager, blaß	"	"	"
12. K.Hinrichs	zart, blaß	"	schlecht	"
13. Voss	hager, blaß	"	mittel-fest	fest
14. Schmidt	hellbl. blaß	"	schlecht	recht fest

Thorax b. tiefst. Ex- u. Inspiration 2.6.	29.6.	Oberarmumf. 2.6.	29.6.	Gewicht 2.6.	29.6.	Größe
64/71	65/72	21	21	29,8	31,2	133
65/72	66/73	21,5	22,5	29,6	30,9	147
73/82	74/83	24,5	26	48	50,1	138
71/77	72/79	23	24	27,3	28,5	144
66/73	69/76	21,5	23,5	33,1	35,1	136
65/75	68/77	22	23	34	36,5	141
63/70	65/73	22	22	34	36	146
60/68	62/71	19	20,5	26,1	27,5	130
61/67	63/70	19,5	21	25,8	28	128
61/67	63/71	19	20,5	23	24	121
65/78	67/79	22	23,5	36,8	39,2	152
59/65	60/67	20	20	25,7	27	127
61/67	63/70	20	20	27	28,7	119
57/62	59/65	19	20	23,9	24	119

Zusammenfassend möchte ich sagen, dass bei allen Versuchspersonen während ihrer vierwöchentlichen Nordseekur der Brustumfang grösser wurde, desgleichen bei vielen die Amplitude zwischen tiefster Ex- und Inspiration zunahm, der Turgor fest wurde, ein anfänglich blasses und müdes Aussehen in ein frisches Wesen sich änderte, Oberarmumfang und Gewicht zunahm und die Amylasewerte im Urin auf das Doppelte bis Dreifache anstiegen.

Zum Schluss ist es mir eine Ehrenpflicht, Herrn Prof. Dr. Degkwitz für die freundliche Ueberlassung des Themas, Herrn Dr. Häberlin für die Zurverfügung - stellung der Literatur und Herrn Dr. Voelkers als ärztlichem Leiter des Hamburger Kinderheims in Wyk zu danken.

Literaturangabe

1.) Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl. 1926. G.v. Bergmann, A. Gigo etc.

2.) Path. Physiologie der äusseren Pankreassekretion von N. Henning. Aus dem Lehrbuch der speziellen path. Physiologie.

3.) Handbuch der normalen und path. Physiologie. Bethe - Bergmann.

4.) Handbuch der Kinderheilkunde. Pfaundler.

5.) Zeitschrift für exp. Pathalogie und Therapie. Bd.10. 1912. G.v. Bergmann und Kastex.

6.) Cures climatiques dans les maladies du tube digestive von M. Milhaud. Aus Traité de climatologie biologique et medicale.

7.) Ueber die Wirkung der äusseren Anwendung von Wärme und Kälte auf die Sekretionstätigkeit der Verdauungsorgane.
E.F.Müller und R.Hölscher.Deutsche Med.Wochen - schrift Nr.24 Jahrgang 1929.

8.) Lehrbuch der Meeresheilkunde. Häberlin.

9.) Die path. Physiologie des Seeklimas. O. Kestner.

10.) Medizinisch chemische Untersuchungsmethoden.Merck.

L e b e n s l a u f

Ich, Hans Joachim K r o n e , wurde am 15. August 1910 in Rathenow als Sohn des Kaufmanns Otto Krone geboren. Dort verbrachte ich auch meine ersten Schuljahre. Im Juli 1920 zogen wir nach Goslar, wo ich zuerst noch die Grundschule besuchte und dann auf das Realgymnasium kam. Ostern 1931 machte ich mein Abitur. Die vorklinischen Semester studierte ich in Heidelberg und bestand hier im August 1933 das medizinische Vorexamen.

Die klinischen Semester verbrachte ich in Berlin und Hamburg und beabsichtige, im Herbst dieses Jahres an der Hansischen Universität mein Staatsexamen abzulegen.

* *

*